

## 赤痢菌抽出液による皮内反應

長崎大学風土病研究所 (主任：登倉教授)

長野康之・矢次萬里

本論文の要旨は、長崎医学会第28回総会(昭和27年11月22日・長崎)、長崎医学会195回例会(昭和28年2月20日・長崎)、日本細菌学会第26回総会(昭和28年5月13日・新潟)に於いて逐次発表した。

### 緒

元來、赤痢菌のアレルゲン性に関する研究は極めて乏しいのであるが、臨床的並びに病因論的觀察において、赤痢菌によるアレルギーを想定しなければならない面が認められるのである。志賀赤痢菌に毒素の他に過敏毒素の存在する事は、KRAUS & DOERR (1906-1908) によつて証明され、FRIEDBERGER & REITER 並びに SEITZ によつても追認されているが、爾來文献には余り見られない。著者の一人、矢次は、昨年来、SHWARTZMAN 現象、ARTHUS 現象、SCHULTZ-DALE 反応等により志賀菌の

### 言

アレルゲン性を探求し、それを略々確認することが出来た。著者等は、昨年夏、駒込 B<sub>III</sub> 菌による赤痢流行に際して同菌抽出液を以つて人体皮内反応を試み、患者、保菌者に皮膚発赤反応の現れるのを認めた。尙、PRAUSNITZ-KÜSTNER 反応を実施し、赤痢菌抽出液に対する皮内反応陽性者血清中には同物質に対するレアギンの存在する事を証明したので、著者等が実施した皮内反応は、動物実験の成績と相俟つて、アレルギー性反応であることが確認され得たと思う。

### 第1章 實驗材料並びに方法

#### I 材 料

(1) 赤痢菌抽出液：SHWARTZMAN 濾液の作製に倣つて、駒込 B<sub>III</sub> 菌20時間ブイヨン培養を滅菌生理的食塩水で4倍に稀釈し、その5ccmを直径4寸の大型シャーレの普通寒天平板上全面に注加培養し、37°C/20時間孵籠に納めた後、COCA & MILFORD の緩衝液5ccmを以つて菌苔を洗い落とし、この浮游液を100°C/30分間加熱、次に一夜氷室に静置した後、3000回転30分間遠心、上清をシャンベラン L<sub>3</sub> で濾過、無菌試験を行つて、0.5%の割に石炭酸を加え、この1000倍稀釈液を使用に供した。

(2) 糖劃分の分離：駒込 B<sub>III</sub> 菌を普通寒天培養に37°C/20時間培養し、菌苔を搔取り、湿潤菌量10gを滅菌蒸溜水100ccmに浮遊させ、一夜氷室に静置した後、100°C/30分づつ3日間加熱、それを松風濾過板を以つて濾過、濾液に10%トリクロール

醋酸を滴下し、pH 3.8で蛋白を洗降させ、その操作を3回反復し、最後の遠心上清を苛性ソーダを以つて中性となし、一昼夜流水でセロファン透析し、その1000倍稀釈液(Molisch反応陽性)を使用した。(透析後1/10に濃縮し再びトリクロール醋酸を滴下しても痕跡の白濁も生じなかつた。)

#### II 實驗方法

被検者の前膊屈側皮内に前記抽出液の1000倍稀釈液0.1ccmを1/4針を附したツベルクリン注射器で皮内注射し、対照として0.5%石炭酸加生理的食塩水0.1ccmを同様に皮内注射し、48時間後、反応発赤の縦横径を測定し、平均値5mm以上を陽性とした。糖劃分1000倍稀釈液に就いても同様に実験した。石炭酸加生理的食塩水による対照部位が発赤を呈する個体は、実験例から除外されねばならないが、かかることには1例も遭遇しなかつた。

## 第2章 實 験 成 績

志賀菌抽出液を以つて行つた動物実験の成績に就いては、著者の一人、矢次によつて、後日改めて詳報される予定であるが、その概要を略記すると、SHWARTZMAN 現象に於いては、惹起注射後5～6時間で出血反応に繼いで乾性壊死(mumification)様黒色となり、約3～4週間後に分界、脱落した。ARTHUR現象は、最終感作後3～4週より次第に現われ、数週間持続した。反応局所は、中央部は貧血性の淡黄緑色を呈し、周囲は充血並びに出血を示し、全体として高度の硬結があつた。SCHULTZ-DALE 反応は、赤痢菌抽出液を以つて感作された家兎又は海狸の摘出腸管を用いて実施したが、当該菌抽出液に対して多少強い攣縮を示し、確証的成績を得たと言える。

以上の実験により、赤痢菌にアレルギー性の存する事実を確め得たと信じたので、駒込BⅢ菌による赤痢患者及び保菌者に対して同菌抽出液を以つて皮内反応を試み、大体所期の成績を得た：一

## 1) SHWARTZMAN 濾液による皮内反應

人体皮膚は家兎のそれよりも非常に敏感であつて、健常な場合でも原液 0.1ccm の皮内注射に対して40×50mm. 位に発赤が出るので、漸時稀釈して試験を重ねた結果、1000液を使用すると、24時間で平均6mm 径の発赤、48時間後では略々完全に消失する程度の反応しか呈しない事を知り、爾後1000倍稀釈液を標準として使用した。

第1表：健康者に於いては、48時間後、発赤縦

第1表 健康者皮内反応

	被 検 者	性	年 令	24時間値 (mm)	48時間値 (mm)	対 照 (NaCl)
1	椎○光○	♂	13	8×5	0	—
2	岩○年○	♂	27	7×7	2×2	—
3	田○英○	♀	3	5×3	0	—
4	泉○初○	♂	56	5×5	0	—
5	金○英○	♀	14	3×3	0	—
6	千○時○	♂	28	8×6	3×2	—
7	里○正○	♂	9	2×2	2×1	—
8	中○平○	♂	12	13×13	3×2	—
9	磯○茂○	♀	35	3×3	0	—
10	中○清○	♀	4	8×8	0	—

(註) 48時間値の5mm以上を陽性とする。

横径平均5mm以下で、反応陰性と判定される。

第2～3表：性別、年齢別、症状別による反応の差異は見られない。しかし、発赤の強さ、丘疹の大きさは、幼年者及び高齢者に於いては、壮者に於けるよりも弱い。反応陽性者の中、少数例ながら、頭痛、腹痛、下痢、軟便を訴えたものがあつたが、この場合、これも赤痢菌によるアレルギーの一表現だつたかも知れない。

第2表 赤痢患者皮内反応

	被 検 者	性	年 令	発日 病後数	症 状	菌 型	24時間値 (mm)	48時間値 (mm)	対 照 (NaCl)	副作用
1	一○瀬○	♂	4	7	卅	BⅢ	11×9	11×10	—	—
2	中○信○	♂	20	5	卅	BⅢ	2×2	2×1	—	—
3	北○文○	♀	23	5	卅	BⅢ	32×20	16×14	—	—
4	猪○興○	♂	7	8	卅	BⅢ	13×14	9×10	—	—
5	相○フ○	♀	15	4	卅	(—)	60×50	20×17	—	頭 痛
6	佐○サ○	♀	26	5	卅	(—)	16×18	10×12	—	—
7	北○一○	♂	4	3	卅	(—)	30×25	15×13	—	—
8	深○浩○	♂	6	1	卅	(—)	12×12	11×10	—	—
9	深○シ○	♀	3	1	+	(—)	8×9	7×8	—	—
10	宮○広○	♂	4	4	卅	(—)	10×12	7×8	—	—

第 2 表 つ き

11	溝 ○ 春 ○	♀	45	3	卅	(一)	25×18	7×8	—	—
12	馬 ○ 重 ○	♂	3	3	卅	大原	8×8	6×7	—	—
13	板 ○ 和 ○	♀	4	8	卅	大原	3×4	2×3	—	—
14	田 ○ ミ ○	♀	4	6	卅	大原	1×2	1×1	—	—
15	岡 ○ 健 ○	♂	35	1	+	B Ⅲ	11×15	9×10	—	—
16	金 ○ 福 ○	♂	37	4	+	B Ⅲ	12×13	10×12	—	頭痛 腹痛
17	石 ○ フ ○	♀	34	2	卅	B Ⅲ	16×19	16×17	—	—
18	相 ○ 節 ○	♀	6	4	卅	B Ⅲ	16×21	12×13	—	下痢
19	山 ○ 重 ○	♂	27	1	+	B Ⅲ	12×13	11×12	—	—
20	大 ○ 和 ○	♀	2	2	卅	B Ⅲ	2×3	1×2	—	—

(註) (1) 症状(卅)とは粘血便1日10行以上。

／ (卅)とは粘液便1日5—10行。

／ (十)とは粘液便1日5行以下。

(2) 菌型(一)とは赤痢症状を呈しながら菌検出に至らなかった場合。

第 3 表 保 菌 者 皮 内 反 応

	被 検 者	性	年 令	菌 型	24時間値 (mm)	48時間値 (mm)	対 照 (NaCl)	副 作 用
1	浦 ○ 光 ○	♀	12	B Ⅲ	17×21	10×13	—	—
2	松 ○ 鶴 ○	♀	12	B Ⅲ	15×19	10×12	—	—
3	山 ○ 昌 ○	♀	2	B Ⅲ	12×12	7×8	—	—
4	山 ○ リ ○	♀	2	B Ⅲ	35×25	30×20	—	頭痛悪心
5	山 ○ 啓	♂	22	B Ⅲ	10×11	7×8	—	—
6	諸 ○ 昇	♂	37	B Ⅲ	4×7	1×2	—	—
7	高 ○ ツ ○	♀	10	B Ⅲ	10×10	7×6	—	—
8	松 ○ 崇 ○	♂	11	B Ⅲ	15×20	6×8	—	—
9	中 ○ 君 ○	♀	3	B Ⅲ	20×30	11×12	—	軟 便
10	上 ○ 民 ○	♂	13	B Ⅲ	21×30	12×15	—	—
11	平 ○ 一 ○	♂	12	大 原	5×4	3×1	—	—
12	田 ○ フ ○	♀	8	B Ⅲ	7×10	7×8	—	—
13	原 ○ 智 ○	♀	9	B Ⅲ	14×20	10×11	—	—
14	石 ○ 利 ○	♂	3	B Ⅲ	9×7	8×7	—	—
15	欽 ○ ト ○	♀	12	B Ⅲ	10×12	10×8	—	—
16	衛 ○ 紀 ○	♀	8	B Ⅲ	10×12	4×3	—	—
17	中 ○ 寿 ○	♀	10	B Ⅲ	14×17	10×9	—	—
18	伊 ○ 純 ○	♂	8	B Ⅲ	10×10	10×10	—	—
19	高 ○ 恵 ○	♀	12	B Ⅲ	15×19	10×12	—	—
20	江 ○ 松 ○	♀	7	B Ⅲ	10×13	7×6	—	—

第4表：前表に示した他、実際に検査を施行した諸例を加え、その成績を綜合した。健康保菌者が発症者より陽性率の高いのは注目に値する。大原菌赤痢患者4例の中、唯1例(25%)しか駒込菌抽出液に陽性に反応しなかつたのは、少数例の観察に過ぎないが、或程度の特異性が窺える。

第4表 赤痢菌抽出液(SHWARTZMAN濾液)による皮内反応の総合成績

被 検 者	例 数	陽性者数	陽性率(%)
BⅢ罹患者	72	41	56.9
BⅢ保菌者	75	56	74.6
大原菌赤痢患者	4	1	25.0
その他の疾患	68	3	4.4
健康者	1471	19	1.3

### (2) 糖劃分による皮内反應

SHWARTZMAN 濾液の場合と同様、1000倍稀釈液使用、前膊皮内に0.1ccm注射し、48時間後測定、発赤縦横平均5mm以上を陽性とする。健康者に於いては、0~4mm以下で、発赤の程度も微弱に過ぎない。

第5表：SHWARTZMAN 濾液の場合と比較すると、健康保菌者及び発症者共に陽性反応率が著しく高いのみならず、反応自体も鮮明なので、皮膚反応の主体因子は糖劃分にありそうに思われる。SHWARTZMAN 濾液そのままでは夾雑物のために或程度は反応が阻止されるのかも知れない。

第5表 糖劃分による皮内反応の総合成績

被 検 者	例 数	陽性者数	陽性率(%)
BⅢ罹患者	84	65	77.3
BⅢ保菌者	192	168	87.5
非感染者	53	2	3.1

### (3) PRAUSNITZ-KÜSTNER 反應

駒込菌抽出液(SHWARTZMAN 濾液)の皮内反応陽性者血清4例について PRAUSNITZ-KÜSTNER 反応を実施した。方法は第6表の様に5つの組合せによつて行い、皮内反応陰性者前膊屈側皮内に、準備皮内注射後24時間目に同一部位に惹起皮内注射し、30分

より60分に至る間の反応を観察した。

第6表

部 位	準備皮内注射 0.1ccm	惹起皮内注射 0.1ccm
I	皮内反応陽性者血清	赤痢菌抽出液
II	同 上	生理的食塩水
III	皮内反応陰性者血清	赤痢菌抽出液
IV	同 上	生理的食塩水
V	生理的食塩水	赤痢菌抽出液

部位Iが目的とする試験で、II, III, IV, Vは対照である。この5箇所反応を比較し、対照部と発赤・丘疹共に著明な差異が認められた場合を陽性と判定した。

試験血清4例を試験体10人について調べた結果は次の通りである。

第7表 PRAUSNITZ-KÜSTNER 反応成績

例	試験体	試験血清				対照	判定
		No. 1	No. 2	No. 3	No. 4		
1	清○辰○	+				-	+
2	田○清○	+				-	+
3	辺○喜○	+				-	+
4	上○義○	+				-	+
5	宮○太○		+			-	+
6	田○キ○		+			-	+
7	吉○市○	+				+	?
8	小○満○	-				-	-
9	松○次○			+		+	?
10	末○音○				+	+	?

(註) 部位II, III, IV, Vの1箇所でも部位Iと変わらぬ著明な発赤を呈すれば対照(+).

部位II, III, IV, Vの全部が部位Iのそれより軽微の場合は対照(-).

両者(-)なら判定(-), 両者(+)なら判定(+).

以上の如く、赤痢菌抽出液による皮内反応陽性者血清4例中、2例(No. 1, No. 2)は PRAUSNITZ-KÜSTNER 陽性と認められ、2例(No. 3, No. 4)は成績不明確である。それは試験体の素質によるのであつて、各接種部位が全て発赤を呈しない場合

(第8例)もあるし、又全部の部位が同じ程度に発赤を現わし差異を認められない場合(第7例、第9例、第10例)もあつて、成績から除外されねばならない

ことがある。PRAUSNITZ-KÜSTNER 反応には試験体を数例用いねばならないと思う。

### 考察並びに結語

赤痢菌を以つて家兎を免疫する場合、最初の1回又は2~3回の注射に対しては、動物はよく堪えるけれども、其後の注射に当たつて急に斃れることは稀ではない。KRAUS & DOERR (1906~1908) は、それが試験動物の赤痢菌に対して過敏状態 (Anaphylaxie) になつた結果であることを実験的に証明し、当時若干の追認を得ている。また、一方、臨床的並びに病因論的觀察に於いて、赤痢のアレルギーを想定しなければならない面が認められる。しかし、この想定を確認するためには、赤痢菌自体 (分泌物を含めて) のアレルギー性が証明されねばならない。そうすれば、赤痢患者及び保菌者は赤痢菌によつて感作された状態にあるので、赤痢菌物質に対して何等かのアレルギー反応を呈し得ることになる。

著者等は、矢次の実験の結果、SHWARTZMAN 現象、ARTHUS 現象、SCHULTZ-DALE 反応によつて、志賀菌のアレルギー性を確知したので (実験成績後報)、駒込 B 菌による赤痢の流行に際して、同菌抽出液を以つて発症者並びに保菌者の皮内反応を試み、著者等の想定を支持される成績に到達したと信ずる。

実験成績を綜括すれば次の如くなる：—

(1) SHWARTZMAN 濾液による反応陽性率は、罹患者：56.9%，保菌者：74.6%，健康者：1.3%，であり、糖劃分によるそれは、反応自体も鮮明であり、罹患者：77.3%，保菌者：87.5%，健康者：3.7%であつて、赤痢皮内反応の主要因子が糖劃分にあることを想わせる。

(2) 罹患者に於いて保菌者に於けるよりも陽性率の低いのは、罹患者の中には、一過性ながら、劇症のために、陰性無反応 (negative Anergie) のものもあり、感染後日が浅いために、陰性期 (negative Phase) にあるもの

もあり、また、強度感作のために皮膚アレルギー反応性が却つて妨げられている場合が含まれると思われる。感染後何時から反応が出現するか、治癒後何時まで反応が持続するか、それは今日まで調査していない。

(3) 大原菌罹患者4例の中、駒込 B 菌抽出液に対して陽性皮内反応を呈したのは、僅に1例 (25%) に過ぎないので、少数例の觀察ながら、或程度の特異性は窺える。しかし、著者等の実験の第一の目的は、赤痢アレルギーなる想定の確認にあるのであつて、その特異性に就いては今日までは餘り触れていない。それは第二の問題である。

(4) PRAUSNITZ-KÜSTNER 反応によつて、皮内反応陽性血清4例中2例に於いて、供試抽出液と反応するレアギン (その特異性は別として) の存在を証明した。PRAUSNITZ-KÜSTNER 反応は、同一血清を試験に供しても、試験体になる個人の素質によつて成績の異なることを経験した。

上述の如く、著者等が試みた皮内反応は、赤痢菌によるアレルギー反応の一表現と考えられるのであつて、このことは、診断的实用価値は別として、赤痢病因論に一示唆を与え得るものと信ずる。

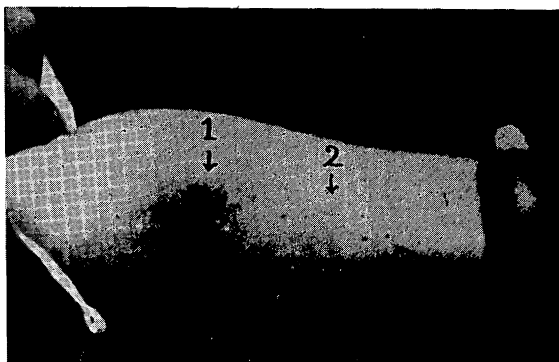
擧筆するにあたり、終始御懇篤な御指導、御鞭撻並びに御校閲を賜つた恩師登倉教授に深甚なる感謝の意を表する。御多忙の中、患者を紹介された長崎病院、大村病院、大村市民病院の諸先生に感謝する。

## 参 考 文 献

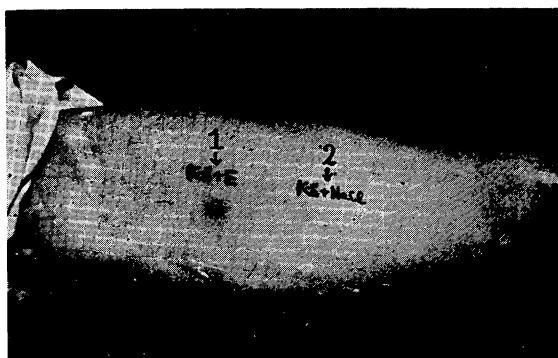
- 1) LENTZ, O. & PRIGGE, R. : DYSENTERIE.  
KOLLE, KRAUS & UHLENHUTH, HANDBUCH DER PATHOGENEN MIKROORGANISMEN, 3. Aufl., III<sub>(2)</sub> : 1472—1473, 1931.
- 2) KRAUS, R. & DOERR, R. : Deutsche Medizinische Wochenschrift, 34 : 1178—1181, 1908.
- 3) HEINLEIN, H. : Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, 128 : 748—756, 1949.

長野・矢次論文附図

第 1 図



第 2 図



附 図 説 明

第 1 図	皮 内 反 応	1 ……陽性反応	2 ……対 称
第 2 図	Prausnitz-Küstner 反応	1 ……陽性反応	2 ……対 称